

Aus der Dermatologischen Klinik und Poliklinik
der Philipps-Universität Marburg an der Lahn
(Direktor: Prof. Dr. med. H.C. Friederich)

**DIE BEEINFLUSSUNG DER MINIMALKONTAKTDAUER
BEI DEM EXPERIMENTELLEN EKZEM
DES MEERSCHWEINCHENS**

INAUGURAL - DISSERTATION

zur

Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde

dem Fachbereich Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von
Alfred Stenger
aus Bad D~~ü~~ben

Marburg 1976



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552327_0095

Aus der Dermatologischen Klinik und Poliklinik
der Philipps - Universität Marburg an der Lahn
(Direktor : Prof. Dr. med. H. C. Friederich)

DIE BEEINFLUSSUNG DER MINIMALKONTAKTDAUER
BEI DEM EXPERIMENTELLEN EKZEM
DES MEERSCHWEINCHENS

INAUGURAL - DISSERTATION
zur
Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde

dem Fachbereich Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Alfred Stenger

aus Bad Döben

Marburg 1976



Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin
der Universität Marburg am

gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

Dekan : Prof. Dr. F. Neurath
Referent : Prof. Dr. M. Rupec
Correferent: Prof. Dr. K. Lehmann

Inhaltsverzeichnis

=====

1. Einführung	S. 1 - 8
2. Material und Methode	S. 9 -10
3. Untersuchungsergebnisse	S. 11-13
4. Diskussion	S. 14-20
5. Zusammenfassung	S. 21-22
6. Abbildung histologischer Präparate	S. 23-25
7. Literaturverzeichnis	S. 26-32
8. Anhang	S. 33-36

Das Ekzem ist eines der kompliziertesten Kapitel der Dermatologie. Man versucht, es vom morphologischen, vom ätiologischen und auch pathogenetischen Standpunkt aus zu definieren. Trotzdem hat die Behauptung HEBRA's : das Ekzem ist, was wie Ekzem aussieht, noch heute eine Aktualität.

Manche Autoren versuchen, wie z.B. SCHÖNFELD, das Ekzem morphologisch zu definieren. Allerdings ist eine nur morphologische Klassifikation mit dem heutigen Anspruch auf pathodynamische Klärung der Krankheit und ihrer Morphie schwer in Zusammenhang zu bringen. Es entsteht z.B. die Gefahr, ein Ekzema vulgare und ein Ekzema marginatum (bekanntlich eine Mykose) einer gemeinsamen Gruppe zuzuordnen. Andererseits bringen eine ätiologische, sowie auch eine pathogenetische Definition dieses Begriffes nicht viel mehr Licht in das Problem. MIESCHER (1962) definiert das Ekzem folgendermaßen : "Ekzem ist eine nicht kontagiöse Epidermodermatitis, welche auf Grund einer besonderen Reaktionsbereitschaft durch äußere oder innere, bekannte oder unbekannte Reize zustande kommt. Der Vorgang ist klinisch charakterisiert durch Rötung, Knötchen, Bläschen, Nässen, Schuppenbildung, Lichenifikation, histologisch durch herdförmige Spongiose, Akanthose und Para-

keratose. Subjektiv besteht ein mehr oder weniger ausgeprägter Pruritus. Als weitere charakteristische Merkmale kommen hinzu Anordnung von Flecken oder größeren Herden mit unregelmäßigen Konturen, Verlauf in Schüben und Neigung zur Chronizität". Wir sind der Meinung, daß diese Definition des Ekzems noch immer aktuell genug ist, um zitiert zu werden, auch wenn ein für alle Autoren akzeptables Kriterium nicht bekannt ist.

Kürzlich haben SEAH und WILKINSON (1974) ein etwas modifiziertes Klassifikationsschema von ROOK und WILKINSON (1972) wiedergegeben, wobei die Autoren unter Ekzem

- a) ein exogen bedingtes (Kontaktdermatitis, Fotodermatitis, juvenile papuläre Dermatitis, infektiive Dermatitis),
- b) ein endogen, aber durch exogene Faktoren bedingtes (atopische Dermatitis, numuläres Ekzem, asteatotisches Ekzem, Stasis-Ekzem, chronische superficielle Dermatitis, seborrhoisches Ekzem) und
- c) ein endogen bedingtes (Pompholyx, exsudative discoide und exsudative Dermatitis, Ekzem mit Malsorption und andere atypische Formen)

Ekzem verstehen wollen. Die immunologischen Faktoren spielen nach diesen Autoren eine gravierende Rolle nur bei zwei Formen des Ekzems und zwar bei der atopischen Dermatitis (sog. endogenes

Ekzem) und bei der Kontaktüberempfindlichkeit (Kontaktdermatitis). Hier sei betont, daß mehrere Autoren trotz gewisser morphologischer Berührungspunkte die atopische Dermatitis als zu der Ekzemgruppe nicht gehörend betrachten (z.B. JADASSOHN, 1930).

In der vorliegenden Arbeit befassen wir uns mit der experimentell provozierten, allergischen Kontaktdermatitis (experimentelles Ekzem) beim Meerschweinchen. Hierbei wird nur ein Aspekt der Problematik angeschnitten, nämlich die Frage nach der Minimalkontaktdauer. Es sei erwähnt, daß in der Dermatologie das Problem des experimentellen Ekzems seit Anfang dieses Jahrhunderts mit unveränderter Intensität erforscht wurde (dazu auch STORCK, 1962). Die Minimalkontaktdauer wurde besonders in den letzten Jahren mehrmals untersucht und bestimmt (dazu FREY und WENK, 1956; MACHER und CHASE, 1969; VAKILZADEH et al., 1973; BALFOUR et al., 1974). Sie stellt eine Größe dar, die bei dem Mechanismus der Sensibilisierung von entscheidender Bedeutung ist. Das aufgetragene Allergen muß nämlich eine minimale Zeit an der Kontaktstelle verbleiben, um eine Sensibilisierung des Versuchstieres erwirken zu können. Diese Zeit ist in die Literatur als Minimalkontaktzeit bzw. Minimalkontaktdauer eingegangen. Sie wird so bestimmt, daß man den Ort der epi-, bzw. intracutanen Applikation des Allergens (fast

regelmäßig handelt es sich hierbei um Haptene) nach einer bestimmten Zeitdauer entfernt und das Tier nach weiteren ca. 12 - 14 Tagen getestet, um eine eventuell aufgetretene Sensibilisierung zu erkennen.

Als die bestbewährte ekzematogene Substanz, besonders seit Arbeiten von LANDSTEINER und JAKOBS (1935) sowie SULZBERGER und BAER (1938), gilt das Dinitrochlorbenzol (DNCB). HUNZIKER (1969) hat beispielsweise nie DNCB-resistente Meerschweinchen beobachtet. Demgegenüber konnten FREY und WENK (1956) sowie VAKILZADEH et al. (1973) auch auf nicht DNCB-sensibilisierbare Tiere hinweisen. Bei einer Entfernung der Kontaktstelle nach ca. 12 - 14 Stunden läßt sich noch eine ekzematöse Sensibilisierung auf Dinitrochlorbenzol bei Meerschweinchen durchführen. Allerdings werden hierbei nicht alle behandelten Tiere überempfindlich. So konnten z.B. VAKILZADEH et al. (1973) nach einer epicutanen Sensibilisierung mit 2,4-Dinitrochlorbenzol, gelöst in Aceton, bei nur einem von fünf Meerschweinchen einen positiven Reaktionsausfall nach 14 Tagen beobachten, wenn die Kontaktdauer 12 Stunden beträgt. Außerdem kommt es, wie MACHER und CHASE (1969) gezeigt haben, bei den nicht überempfindlich gewordenen Tieren zu einem tolerogenen Effekt. Die nachträgliche Sensibilisierung mit gleichem Ekzematogen führt zu keiner Sensibilisation, da die Tiere in

- - -

hohem Prozentsatz nicht mehr auf das applizierte Chemikal reagieren (dazu MACHER und CHASE, 1969; MACHER, 1969). Bei dem Studium der Literatur gewinnt man den Eindruck, daß diese Größe (Minimalkontaktdauer) wahrscheinlich von der Art des Allergens, aber auch von dem Applikationsort abhängig sein kann. So haben z.B. BALFOUR et al. (1974) kürzlich bei ihren Versuchen am Schwein gezeigt, daß die Minimalkontaktdauer wesentlich vom Applikationsort abhängig ist und bei Anwendung des 2,4-Dinitrochlorbenzols sich zwischen 3 und 24 Stunden bewegt, je nachdem, ob die Kontaktstelle im Bereich der Ohrmuschel oder des Beines lag .

Offensichtlich kann auch von Tier zu Tier die Minimalkontaktdauer für dasselbe Allergen schwanken. SIMON (1936) fand z.B. für den Giftefeu eine Minimalkontaktdauer von 18 Stunden, LANDSTEINER und CHASE (1939) hingegen bestimmten für die gleiche Substanz eine Minimalkontaktdauer von 8 Stunden. Man darf in diesem Zusammenhang an eine unterschiedliche Konzentration des Giftefeuextraktes denken.

VAKILZADEH et al. (1973) haben noch den Begriff der Maximalkontaktdauer eingeführt. Darunter ist eine Zeit zu verstehen, die für eine beinahe 100%ige Sensibilisierung (d.h. alle Tiere der untersuchten Gruppe) notwendig ist. Sie beträgt

für DNCB in Aceton beim Meerschweinchen ca. 32 Stunden. Es wurde schon früher (RUPEC et al., 1968) vermutet, daß man die Minimalkontaktdauer experimentell modifizieren könnte und zwar gegebenenfalls mit gleichzeitiger Anwendung des Dimethylsulfoxids. Entsprechende Experimente haben gezeigt, daß es bei der Applikation des 10%igen Dinitrochlorbenzols in 90%igem Dimethylsulfoxid (DMSO) zu einer Verkürzung der Minimalkontaktdauer von ca. 12 auf ca. 6 Stunden kommt. Bei dieser Serie wurden nach 6 Stunden von 20 Tieren 10 sensibilisiert, d.h. 50 %. Gleichzeitig hat man auch eine Verkürzung der Maximalkontaktdauer auf 24 Stunden feststellen können. Es wurde angenommen, daß dieses Phänomen durch das, nach der lokalen Anwendung des Dimethylsulfoxids sich entwickelnde, vornehmlich mononukleäre Infiltrat bedingt sein könnte. Es hat nämlich VAKILZADEH (1973) darauf hingewiesen, daß es nach lokaler Applikation 90%iger DMSO-Lösung schon innerhalb der ersten drei Stunden zur Entwicklung eines mononukleären Infiltrates mit beigemengten eosinophilen und neutrophilen polymorphkernigen Leukocyten kommt. Im Gegensatz dazu entwickelt sich nach dreistündiger Einwirkungsdauer des Dinitrochlorbenzols noch kein nennenswertes Infiltrat. Wenn man die von MEDAWAR (1958) entwickelte Theorie über die periphere Sensibilisierung zu Hilfe nimmt, könnte man

annehmen, daß eine größere Zahl der immuno-kompetenten Zellen schon relativ früh mit dem corialen Haptenproteindepot in Berührung kommt (dazu auch RUPEC und VAKILZADEH, 1972). Kürzlich haben POLAK und MACHER (1974) durch ihre Experimente mit der in-vitro-Sensibilisation auf DNCB die MEDAWAR'sche Theorie wesentlich unterstützt. Dagegen konnten McFARLIN und BALFOUR (1973) für ein derartiges Konzept nicht ausreichende Anhaltspunkte finden und meinen, von eigenen Experimenten mit Dinitrochlorbenzol ausgehend, zeigen zu können, daß die Induktion der Kontaktdermatitis beim Schwein durch die Konjugation dieser Substanz mit einem Träger und anschließendem Transport in die regionalen Lymphknoten (ähnlich FREY und WENK, 1956) entsteht.

Bei dieser Sachlage haben wir versucht, als Kontaktstelle eine Spätreaktion zu wählen, wo erfahrungsgemäß reichlich mononukleare Zellen vorkommen (dazu z.B. HUNZIKER, 1969; SEAH und WILKINSON, 1974 u.a.). Wir sind uns bewußt, daß die toxische von der allergischen Reaktion (DNCB) auf dem lichtmikroskopischen Niveau wohl nicht zu trennen ist (HARTMAN et al., 1976). Im Falle, daß das zelluläre Infiltrat von Relevanz für die Minimalkontaktdauer, d.h. auch für die Entwicklung der Kontaktüberempfindlichkeit ist, dürfte man bei einer derartigen Versuchsanordnung die Verkürzung der

Minimalkontaktdauer erwarten. Wir haben daher die Tiere mit einem Hapten (Paraphenylendiamin) sensibilisiert und mit einem anderen Hapten (2,4-Dinitrochlorbenzol) im Bereich der positiven epicutanen Reaktion sensibilisiert und gezeigt, daß es in der Tat zu einer Verkürzung der Minimalkontaktdauer kommt.

Solche Experimente sind von Bedeutung für die Interpretation der Entwicklung der Kontaktüberempfindlichkeit beim experimentellen Tier sowie auch für das bessere Verstehen der Minimalkontaktdauer, die sich als eine beeinflussbare Größe erwiesen hat.

M a t e r i a l u n d M e t h o d e

Die Versuche wurden an Albino-Meerschweinchen beiderlei Geschlechts durchgeführt. Das Gewicht der Tiere lag zwischen 350 und 600 g. Die Tiere wurden in Käfigen in gleichmäßig temperierten Räumen (ca. 22° C) einzeln oder zu zweit gehalten und mit Trockenfutter ernährt, Wasser ad lib. Zur Verfügung standen anfänglich 36 Meerschweinchen, davon sind zwei Versuchstiere vorzeitig eingegangen. Die Sensibilisierung wurde durchgeführt mit

- a) Paraphenylendiamin der Fa. RIEDEL (p.a.) und
- b) 2,4-Dinitrochlorbenzol der Fa. MERCK (p.a.).

Paraphenylendiamin wurde als 0,5%ige Lösung in bidestilliertem Wasser appliziert; Dinitrochlorbenzol als 1%ige Lösung in Aceton. Die 34 Tiere wurden mit 0,1 ml Paraphenylendiamin-Lösung intracutan im Flankenbereich sensibilisiert, und zwar erfolgten die Applikationen im Abstand von 24 Stunden, 7 Tage lang. Die Teststelle für Paraphenylendiamin (0,05 ml) war die Ohrmuschel. 48 Stunden nach der Applikation der Testlösung wurde epikutan auf diese Stelle eine 1%ige acetonische DNCB-Lösung aufgetragen. Regelmäßig wurde ein Filzstiftstrich um diesen Applikationsort gezogen, der beim Überfließen der acetonischen Lösung verschwommen wäre.

Die Amputation der Ohrmuscheln wurde nach 1, 3, 4, 5, 6, 9 und 12 Stunden (siehe Tabelle) durchgeführt. Alle Tiere wurden dann nach 12 Tagen mit einer 0,09%igen DNCB-Lösung in Aceton epicutan getestet. Die Reaktion wurde als positiv ausgelegt, wenn sich zumindest ein Erythem im Bereich der Teststelle entwickelt hat. Die Reaktion wurde nach 24 Stunden abgelesen.

In einem Vorversuch wurde die Minimalkontaktdauer für DNCB an 25 Versuchstieren bestimmt. Man fand, daß die Minimalkontaktdauer bei 12 Stunden für DNCB, wenn der Auftragungsort die Ohrmuschel ist, liegt.

Darüberhinaus wurden die histologischen Untersuchungen durchgeführt. Das entnommene Material wurde umgehend in 10%igem neutralem Formalin fixiert, in Paraffin eingebettet und die ca. 10 μ dicken Schnitte mit Haemalaun-Eosin tingiert.

Untersucht wurden

- a) der Applikationsort des Paraphenylen-diamins 24 Stunden nach dem Auftragen,
- b) die Teststelle für Paraphenyldiamin 24 Stunden nach dem Auftragen des 1%igen DNCB und
- c) die Stelle der positiven Reaktion auf die Testkonzentration des DNCB (0,09%).

U n t e r s u c h u n g s e r g e b n i s s e

=====

(dazu Tabelle)

Kontakt- dauer in Stunden	1	3	4	5	6	9	12
Anzahl der Versuchs- tier	4	8	4	8	4	3	3
Reaktions- ausfall	+ -	+ -	+ -	+ -	+ -	+ -	+ -
	0 4	2 6	3 1	8 0	4 0	2 1	3 0

Tabelle 1: Die Minimalkontaktdauer liegt
bei 3 Stunden

Wie sich der Tabelle entnehmen läßt, konnten nach einer Kontaktdauer von einer Stunde, in der Dinitrochlorbenzol im Bereich einer Reaktion auf Paraphenylendiamin aufgetragen blieb, keine Tiere sensibilisiert werden. Erst nach drei Stunden konnten wir bei zwei Meerschweinchen eine positive Reaktionsrötung beobachten. Die Zahl der sensibilisierten Tiere steigt dann zunehmend, so daß nach fünf Stunden alle 8 Tiere sensibilisiert

wurden, nach neun Stunden allerdings von drei Tieren nur zwei und nach 12 Stunden konnte eine positive Reaktion bei allen Tieren festgestellt werden.

Am Auftragungsort des Paraphenyldiamins (Flankenbereich) konnte man histologisch nach 24 Stunden ein koriales, ziemlich umschriebenes, nicht sehr dichtes Infiltrat nachweisen. Dieses setzt sich aus mononuklearen Zellen und zum beachtlichen Teil auch aus polymorphkernigen Leukocyten zusammen (Abb. 1).

Im Bereich der Ohrmuschel (Teststelle) konnten wir dagegen ein sehr dichtes Infiltrat, bestehend aus mononuklearen Zellen, zum großen Teil sind es lymphoide Zellelemente und eine unterschiedlich stark ausgeprägte leukocytäre Komponente, nachweisen. Die Epidermis war 24 Stunden nach dem Testen weitgehend unverändert, abgesehen von einer etwas stärkeren Vakuolisierung der Keratinozyten. Bei einem Tier ließ sich eine sehr circumscribte Ansammlung von neutrophilen, teils zerfallenen Leukocyten beobachten. Wir sind geneigt, diese Stelle als den Ort des Paraphenyldiamindepots zu deuten (Abb. 2).

Bei den Schnitten, bei denen auf das Versuchstier noch zusätzlich Dinitrochlorbenzol eingewirkt hatte, konnten wir drei Stunden nach Auf-

tragung dieses Haptens in einer toxischen Konzentration bei dem auf DNCB nicht sensibilisierten Tier öfters eine Achromie und Abhebung der Epidermis nachweisen. In dem Material, auf das Dinitrochlorbenzol bis zu drei Stunden einwirkte, konnten wir keine besondere zelluläre Komponente des Infiltrates beobachten, so daß sich die Veränderungen vornehmlich durch den schädigenden Einfluß des Chemikals auf die Epidermis erklären lassen (Abb. 3-6).

D i s k u s s i o n

=====

In den vorliegenden Versuchsserien konnten wir zeigen, daß die Minimalkontaktdauer, wenn Antigen im Bereich eines schon prae-existenten Infiltrates appliziert ist, signifikant von 12 auf 3 Stunden verkürzt wird. Hierbei dürfte es ohne wesentliche Bedeutung sein, ob dieses Infiltrat durch eine allergisch-hyperergische Antwort entstanden ist (Spätreaktion) oder ob es sich um ein Infiltrat als Ausdruck einer toxischen Reaktion handelt - dies nicht nur deshalb, weil die histologischen Unterschiede zwischen einer toxischen und einer allergischen Reaktion für z.B. DNCB praktisch nicht gegeben sind (HARTMAN et al., 1976), sondern auch in Anlehnung an Erfahrungen mit der Sensibilisierung, die mit Dinitrochlorbenzol in Dimethylsulfoxid (DMSO) durchgeführt wurden. RUPEC und VAKILZADEH (1972) sowie VAKILZADEH et al. (1973) haben nämlich in einer früheren Arbeit zeigen können, daß es auf diesem Wege zu einer Verkürzung der Minimalkontaktdauer auf 6 Stunden kommt. Es wurde gleichzeitig die Vermutung ausgesprochen, daß für eine derartige Reaktion das im Bereich des Applikationsortes befindliche Infiltrat, welches sich schon wenige Stunden nach epicutaner Auftragung des Dimethylsulfoxids entwickelt, (dazu VAKILZADEH, 1973), für diese Ver-

kürzung der Minimalkontaktdauer verantwortlich zu machen ist (RUPEC und VAKILZADEH, 1972). Diese Autoren halten es nicht für vertretbar, das zitierte Phänomen als Ausdruck einer beschleunigten transepidermalen Passage unter dem DMSO-Einfluß zu deuten, da appliziertes DNCB (auch ohne DMSO) das Integument schnell passiert (dazu FELDMANN und MAIBACH, 1970). Auch die vorliegenden Untersuchungen sprechen nicht nur für die Richtigkeit dieser Annahme, sondern auch dafür, daß die Minimalkontaktdauer eine Größe darstellt, die sich modifizieren läßt (RUPEC et al., 1968). Man darf annehmen, von der Arbeit HARTMAN's et al. (1976) ausgehend (dazu auch HUNZIKER, 1969), daß es zu durchaus vergleichbaren Resultaten bei der Applikation des Allergens im Bereich einer toxischen Reaktion kommen kann. Wir sind gleichzeitig geneigt, die beobachtete Verkürzung der Minimalkontaktdauer durch das praeexistente Infiltrat im Bereich der Kontaktstelle als eine Bestätigung der MEDAWAR'schen Theorie (1958) der peripheren Sensibilisierung zu werten. Von seinen Versuchen mit Transplantaten ausgehend, hat MEDAWAR angenommen, daß die zirkulierenden Lymphocyten das Vollantigen in der Peripherie (im Bereich des Transplantates) rekognoszieren und in der darauffolgenden Phase in den regionären Lymphknoten klonisieren. Eine der-

artige Auslegung wurde vor allem durch die Arbeiten von MACHER und CHASE (1969) sowie POLAK und MACHER (1974) unterstützt. Es wurde nämlich angenommen (MACHER und CHASE, 1969; MACHER, 1969), daß ein Teil des aufgetragenen Haptens als lokales Antigendepot am Auftragungsort fixiert bleibt und dann für die allergene Wirkung des Chemikals verantwortlich ist. Im Falle, daß das mit dem Träger konjugierte Halbantigen [NISHIOKA et al. (1974) sehen eine gewisse Wahrscheinlichkeit darin, daß der sogenannte Haptencarrier die mikrosomale Fraktion der Keratinocyten ist] im Corium das Infiltrat vorfindet, ist sicher anzunehmen, daß sehr viele Lymphocyten bereits vorhanden sind, die dieses Antigendepot als nicht selbst rekognoszieren. Nach einem Vorschlag von MACHER und SOMMER (1974) läßt sich die induktive Phase der Kontaktüberempfindlichkeit in drei Stufen unterteilen :

- a) Bildung des Vollantigens
- b) Rekognoszieren des Antigens von Seiten der Lymphocyten und
- c) "homing" der Lymphocyten in den regionalen Lymphknoten wegen der Klonisation.

Durch das praeexistente Infiltrat wird die zweite Phase sicher entscheidend beeinflußt.

Eine weitere Zellgruppe, die bei der Sensibilisierung sehr wahrscheinlich von großer Relevanz

ist, sind die Makrophagen. So haben WOLFF und BRAUN-FALCO (1971) angenommen, daß der Makrophag in der initialen Phase der Sensibilisierung von Bedeutung ist, vor allem wohl deshalb, da diese Zellen das angebotene Antigen aufnehmen und die Information an Lymphocyten übertragen. Diese Annahme von WOLFF und BRAUN-FALCO (1971) ist in der Tat eine Unterstützung der schon früher aufgestellten und durch elektronenmikroskopische Aufnahmen belegten Theorie von SCHOENBERG et al. (1964). Diese Autoren konnten nämlich eine Verbindung zwischen Makrophagen und lymphocytoiden Zellen in den Lymphknoten und in der Milz registrieren. Auch FISCHMAN et al. (1963) haben gezeigt, daß sehr wahrscheinlich RNS oder eventuell ein Komplex zwischen RNS und dem Hapten von Makrophagen auf Antikörper produzierende Zellen übertragen wird. Diese Autoren konnten lichtmikroskopisch nachweisen, daß auch Clons vorhanden sind, wo die Makrophagen von lymphocytoiden Zellen umsäumt sind, wobei diese Zellen ausgiebiger markiert gewesen sind als die Lymphocyten, die die Makrophagen nicht umgeben. Daß die Makrophagen neben T-Lymphocyten als Bestandteil des Infiltrates bei den Reaktionen vom Spättypus vorkommen, ist schon bekannt (dazu SEAH und WILKINSON, 1974). Kürzlich haben darüberhinaus CORMANE et al. (1973) gezeigt, daß auch B-Lymphocyten an einem Infiltrat der Spätreaktion partizipieren.

Nach den experimentellen Arbeiten von BALFOUR et al. (1974) sowie McFARLIN und BALFOUR (1973) ist das aktive Agens in der zellfreien Lymphe vorhanden und vermutlich durch ein mit DNP konjugiertes Protein präsent. Diese Autoren haben als Hapten Dinitrochlorbenzol und als Versuchstier das Schwein gewählt. Ihre Beobachtungen unterstützen bis zu einem gewissen Grade auch die Versuche von FREY und WENK (1956), die besonders auf die Wichtigkeit der regionalen Lymphknoten bei der Entwicklung der Sensibilisierung hingewiesen haben. McFARLIN und BALFOUR (1973) haben weiterhin angenommen, daß Dinitrochlorbenzol, sehr wahrscheinlich mit einem Protein konjugiert, in die Lymphknoten gelangt, und dadurch würde dann die erste Phase (induktive) der Kontaktüberempfindlichkeit eingeleitet. Selbstverständlich unterstützen solche Beobachtungen die MEDAWAR'sche These der peripheren Sensibilisierung nicht. Allerdings haben die Autoren herausgestellt, daß es sich bei ihrem Modell sehr wohl nicht um den einzigen Mechanismus der Kontaktüberempfindlichkeitsentwicklung handelt. Unsere Versuche deuten daraufhin, daß die Theorie der peripheren Sensibilisierung auch weiterhin eine Aktualität hat. Zuletzt sei noch die Annahme von BAUMGARTEN und GECZY (1970), daß DNP direkt mit den Lymphocyten konjugiert und auf diese Weise (zellulär) in die Lymphdrüsen abtransportiert wird, erwähnt.

Wir nehmen an, daß unsere Untersuchungsergebnisse solchen Auffassungen nicht widersprechen.

BALFOUR et al. (1974) haben sich auch mit dem Problem der Minimalkontaktdauer befaßt und gefunden, daß in ihrem Versuch diese Größe sehr von dem Applikationsort abhängt. Eine Sensibilisierung im Bereich der Ohrmuschel beim Schwein führt nämlich schon nach dreistündiger Kontaktdauer zur Überempfindlichkeitsentwicklung. Bei 50 % aller so behandelten Tiere dagegen beträgt die Minimalkontaktdauer, wenn der Applikationsort das Bein ist, ca. 24 Stunden. Diese Untersuchungen zeigen, daß die Minimalkontaktdauer für ein und dasselbe Allergen nicht nur von Tier zu Tier schwankt, sondern darüberhinaus von dem Ort der Applikation abhängt. Wir halten es für wahrscheinlich, daß sich die Minimalkontaktdauer für verschiedene Allergene beim gleichen Tier nicht unbedingt decken muß. Bei unseren Experimenten haben wir als Applikationsort ausschließlich die Ohrmuschel des Meerschweinchens und als Hapten DNCB benutzt, um derartige Beobachtungen nicht in Kauf nehmen zu müssen.

Die histologischen Befunde zeigen, daß der Applikationsort des Paraphenylendiamins nach 24 Stunden eine lokale Infiltration aus mononuklearen Zellen und polymorphkernigen Leukocyten aufweist, wobei die neutrophilen Leukocyten manchmal sehr stark vertreten sind. Im Bereich der Ohrmuschel erscheint das Infiltrat

viel intensiver, obwohl qualitativ sehr ähnlich, da wiederum beide Komponenten vorkommen, und zwar die mononuklearen (morphologisch überwiegend lymphoide Zellen) und die polymorphkernigen Leukocyten. Die Leukocyten sind wiederum in unserer Versuchsreihe von Tier zu Tier unterschiedlich zahlreich vertreten. Die Epidermis war 24 Stunden nach der intracutanen Applikation im wesentlichen unverändert. Wenn aber in diesem Bereich lokal Dinitrochlorbenzol in einer toxischen Konzentration appliziert wurde, konnte man Stunden danach eine Achromie und blasenförmige Abhebung der Epidermis beobachten, wie das beispielsweise HUNZIKER (1969) beschrieben hat und auch z.B. VAKILZADEH et al. (1973) bestätigen konnten. Das feingewebliche Aussehen einer allergisch-hyperergischen (Spät-) Reaktion auf sonst inoffensive Konzentration des Dinitrochlorbenzols ist erwartungsgemäß durch ein lymphoides mononukleares, im wesentlichen perivasales Infiltrat im Corium geprägt.

Es bleibt unbeantwortet, ob eine Inhibierung der Infiltratentwicklung z.B. durch Behandlung mit Corticoiden im Bereich der Kontaktstelle zu einer Verlängerung der Minimalkontaktdauer führen würde. Von oben aufgestellten Überlegungen ausgehend, scheint diese Annahme durchaus möglich zu sein.

Z u s a m m e n f a s s u n g

=====

Die Arbeit befasst sich mit den Ergebnissen über die Beeinflussung der Minimalkontaktdauer beim experimentellen Ekzem des Meerschweinchens.

Die Versuche wurden an Meerschweinchen durchgeführt. 34 Tiere wurden auf Paraphenylendiamin intracutan im Flankenbereich sensibilisiert. Im Bereich der Teststelle (Ohrmuschel) wurde 48 Stunden nach der Applikation des Antigens 1%ige DNCB-Lösung in Aceton aufgetragen und die Ohrmuschel nach 1, 3, 4, 5, 6, 9 und 12 Stunden amputiert, um die Minimalkontaktdauer auf DNCB unter diesen Voraussetzungen zu bestimmen. Bei 25 Tieren wurde in einem Vorversuch die Minimalkontaktdauer für DNCB bestimmt. Außerdem wurden histologische Untersuchungen des Applikationsortes des Paraphenylendiamins, der Teststelle auf Paraphenylendiamin und des Ortes der positiven Reaktion auf DNCB durchgeführt. Es konnte nachgewiesen werden, daß die Minimalkontaktdauer für DNCB 12 Stunden beträgt. Wenn die Sensibilisierung im Bereich der positiven Reaktion auf Paraphenylendiamin durchgeführt wurde, reduziert sich dieser Wert auf 3 Stunden.

Hiermit konnte die Minimalkontaktdauer als eine beeinflussbare Größe herausgestellt werden. Die

möglichen Gründe dafür wurden ausführlich diskutiert: man nimmt an, daß das prae-existente Infiltrat im Rahmen einer Spätreaktion für die Beeinflussung der Minimalkontaktdauer verantwortlich zu machen ist. Dies ist als eine Unterstützung der MEDAWAR'schen These über die periphere Sensibilisierung anzusehen. Es ist durchaus denkbar, besonders von jüngsten Ergebnissen über die Zusammensetzung des Infiltrates bei einer toxischen Reaktion ausgehend, daß vergleichbare Untersuchungsergebnisse auch beim Auftragen des Sensibilisinogens im Bereich einer toxischen Reaktion zu erwarten sind. Es bleibt abzuwarten, ob eine Verlängerung der Minimalkontaktdauer beim Ausbleiben des Infiltrates zu erreichen ist.

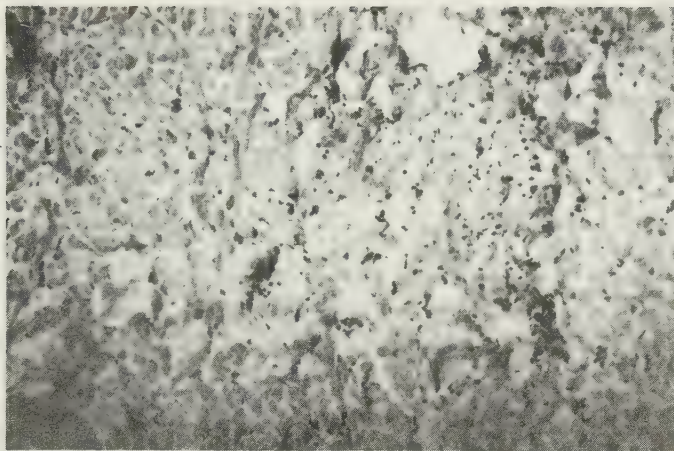


Abb. 1 : Auftragungsort des pPD nach 24 Stunden (Rückenhaut). Schütteres, aus mononuklearen Zellen und polymorphkernigen Leukocyten bestehendes, coriales Infiltrat.

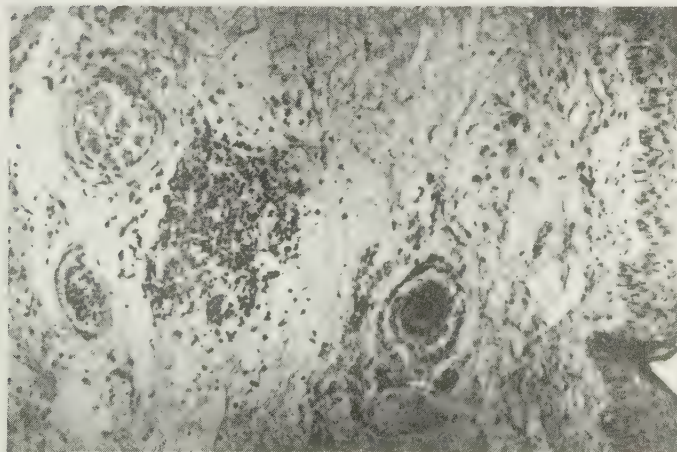


Abb. 2 : Die Teststelle 24 Stunden nach intra-cutaner Anwendung von pPD. Es fällt ein circumscriptes, vornehmlich aus polymorphkernigen Leukocyten bestehendes Infiltrat im mittleren Corium auf, vermutlich dem Depot der Testlösung entsprechend.

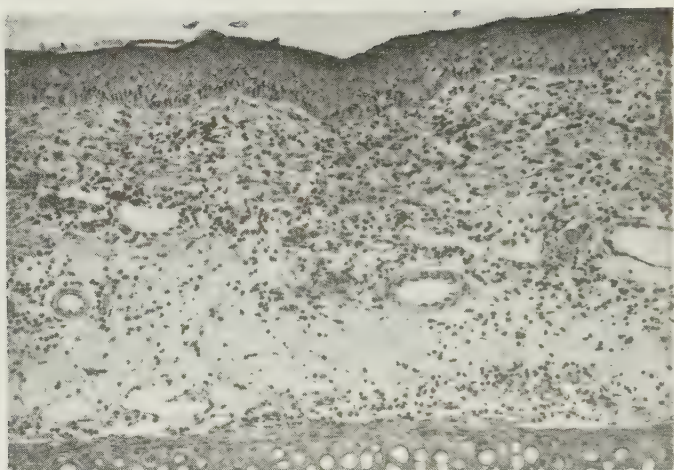


Abb. 3 : Die Teststelle 25 Stunden nach pPD
1 Stunde nach Auftragung des 1%igen DNCB. Der
ganze Bereich des Coriums ist diffus infiltriert.

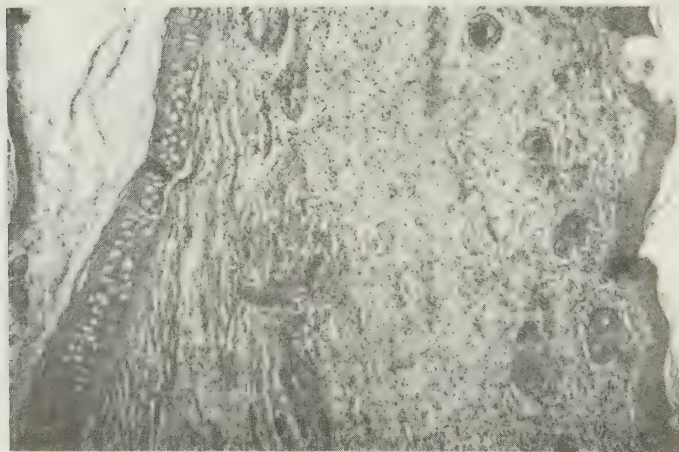


Abb. 4 : Die Teststelle 27 Stunden nach pPD
3 Stunden nach Auftragung des 1%igen DNCB. Kein
wesentlicher Unterschied gegenüber Abb. 3.

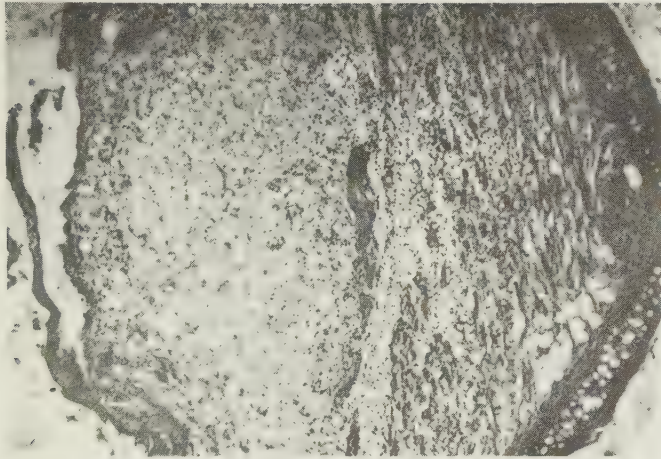


Abb. 5 : Die Teststelle 29 Stunden nach pPD
5 Stunden nach Auftragung des 1%igen DNCB. Es
fällt eine Achromie und Abhebung der Epidermis auf.



Abb. 6 : Die Teststelle 33 Stunden nach pPD
9 Stunden nach Auftragung des 1%igen DNCB. Die
Epidermis ist teils abgehoben, im Corium
dichtes Infiltrat (dazu Text).

L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s :

=====

Balfour, B.M., D.E. McFarlin, T. Summerska and
D. Parker :

Experimental studies in contact
sensitivity.

Monogr. Allergy 8: 27-43 (1974)

Baumgarten, A. and A.F. Geczy :

Induction of delayed hypersensitivity
by dinitrophenylated lymphocytes.

Immunology (Lond.) 19: 205 (1970)

Cormane, R.H., S. Husz and F.F. Hamerlink :

Immunoglobulin and complement bearing
lymphocytes in eczema.

Brit. J. Derm. 88: 307 (1973)

Eisen, H.N. and M. Tabachnick :

Elicitation of allergic contact derma-
titis in the guinea pig.

J. exp. Med. 108: 773-796 (1958)

Feldmann, R.J. and H.I. Maibach :

Absorption of some organic compounds
through the skin in man.

J. invest. Derm. 54: 399-404 (1970)

Fishman, M., R.A. Hammerstrom and V.P. Bond :
In-vitro transfer of macrophage RNS
to lymph node cells.
Nature 198: 549 (1963)

Frey, J.R. und P. Wenk :
Experimentelle Untersuchungen zur
Pathogenese des Kontaktekzems.
Dermatologica 112: 265-305 (1956)

Gowans, J.L. and D.D. McGregor :
The immunological activities of
lymphocytes.
In: Progr. Allergy 9 : 1-78 (1965),
ed. by P. Kallas and B.H. Naksman
Karger Verlag; Basel-New York

Hartman, A., Ph.J. Hoedemaeker and J.P. Noter :
Histological aspects of DNCB sensitization and challenge tests.
Brit. J. Derm. 94: 407-416 (1976)

Hunziker, N. :
Experimental studies on guinea pig's
eczema. Their significance in human
eczema.
Springer Verlag; Berlin-Heidelberg-
New York 1969

Jadassohn, J. :
Ätiologie und Pathogenese des Ekzems.
VIII. Int. Congr. Derm. Syph., Copenhagen,
S. 64 (1930)

Landsteiner, K. and G. Jacobs :

Studies on the sensitization of
animals with simple chemical
compounds.

J. exp. Med. 61: 643 (1935)

Macher, E. :

Allergisches Kontaktekzem und
Immuntoleranz.

Hautarzt 20: 145-150 (1969)

Macher, E. and M.W. Chase :

Studies on the sensitization of
animals with simple chemical
compounds.

J. exp. Med. 129: 81-121 (1969)

Macher, E. and G. Sommer :

Attempts to induce contact hyper-
sensitivity in vitro.

Monogr. Allergy 8: 110-119 (1974)

McFarlin, D.E. and B. Balfour :

Contact sensitivity in pig.

Immunology 25: 995-1009 (1973)

Medawar, P.B. :

The homograft reaction.

Proc. roy. Soc. 149: 145-166 (1958)

Miescher, G. :

Ekzem.

In: Handbuch der Haut- und Geschlechts-
krankheiten, Ergänzungswerk, hrsg. von
G. Miescher und H. Storck, S. 8
Springer Verlag; Berlin-Göttingen-
Heidelberg 1962

Nishioka, K., T. Aoki, K. Nishioka and M. Tashiro :

Studies on carrier substances of DNCB
contact allergy.

Dermatologica (Basel) 142: 232-240 (1971)

Polak, L. and E. Macher :

In vitro sensitization to dinitrochlor-
benzene in guinea pigs.

Nature 252: 748-749 (1974)

Rook, A.G. and D.S. Wilkinson :

Eczema, lichen simplex and prurigo.

In: Textbook of Dermatologica, 2nd Ed.,
S. 256, hrsg. von A.G. Rook, D.S.

Wilkinson and F.J.G. Ebling

Blackwell; Oxford 1972

Rupec, M., H. Geißler und F. Vakilzadeh :

Die Beeinflussung des experimentellen
Ekzems durch Dimethylsulfoxid. Die
Sensibilisierung mit sonst unterschwel-
liger DNCB-Konzentration.

Z. Haut. u. Geschl.Kr. 43: 673-675 (1968)

Rupec, M. et F. Vakilzadeh :

A propos de la modification de la duree
minimals de contact dans l'eczema
experimental.

Arch.belges Derm. Syph. 28: 255-257 (1972)

Schoenberg, M.D., V.R. Mumaw, R.D. Moore and
A.S. Weisberger :

Cytoplasmic interaction between macro-
phages and lymphocytic cells in
antibody synthesis.

Science 143: 964-965 (1964)

Schönfeld, W. :

Lehrbuch der Haut- und Geschlechts-
krankheiten.

5. Aufl. Georg Thieme Verlag; Stuttgart
1949

Seah, P.P. and D.S. Wilkinson :

Ekzema.

In: Immunological aspects of skin
diseases, ed. by L. Fry and P.P. Seah,
MTP Lancaster, pp. 234-284, 1974

Simon, F.A. :

Observations on poison ivy hypersen-
sitiveness in guinea pigs.

J. Immunol. 30: 275-286 (1936)

Skog, E. and J.E. Wahlberg :

Effect of dimethylsulfoxide on skin.

A macroscopic and microscopic investigation of human skin.

Acta dermat.-venereol. 47: 426-434 (1967)

Storck, H. :

Das experimentelle Ekzem.

In: Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten, Ergänzungswerk, S. 113-211, hrsg. v. G. Miescher und H. Storck, Springer Verlag; Berlin-Göttingen-Heidelberg 1962

Sulzberger, M.B. and R.L. Baer :

Sensitization to simple chemicals.

III. Relationship between chemical structure and properties and sensitizing capacities in the production of eczematous sensitivity in man.

J. invest. Derm. 1: 45 (1938)

Vakilzadeh, F., R. Bruss and M. Rupec :

Die Beeinflussung des experimentellen Kontaktekzems durch Dimethylsulfoxyd (DMSO).

Verkürzung der Minimalkontaktdauer.

Arch. Derm. Forsch. 246: 125-130 (1973)

Vakilzadeh, F. :

Histologische und histochemische Untersuchungen über die einmalige Einwirkung von Dimethylsulfoxyd (DMSO) auf die Meerschweinchenhaut.

Acra med. iug. 27: 129-147 (1973)

Wolff, H.H. und O. Braun-Falco :

Zur Ultrastruktur dermalen Veränderungen bei der allergischen Epicutantestreaktion des Menschen.

Arch. Derm. Forsch. 240: 219-236 (1971)

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr.
med. M. Rupec für die Überlassung des Themas
sowie für die wertvollen Anregungen und
freundliche Unterstützung bei der Durchführung
der Versuche und bei der Abfassung dieser
Arbeit.

L e b e n s l a u f

Am 2.4.1945 wurde ich als Sohn des Dr. med.
Alfred Stenger und dessen Ehefrau Jutta Stenger,
geb. Hammer, in Bad Döben (DDR) geboren.

Von 1951 bis 1958 besuchte ich die Volksschulen
in Leipzig, Leuna und Dessau.

1958 flüchteten meine Eltern mit ihren drei
Kindern in die Bundesrepublik.

Meine schulische Ausbildung setzte ich zunächst
am Aufbaugymnasium in Fulda fort. Ein halbes
Jahr später wechselte ich zum Aufbaugymnasium
des Schuldorfs Bergstraße in Seeheim, an dem
ich 1966 mein Abitur bestand.

Im Sommersemester 1966 wurde ich an der Universität
Kiel erstimmatrikuliert.

Vom Wintersemester 1966/67 bis zum Sommersemester 1970
war ich an der Universität Würzburg im Fach
Humanmedizin eingeschrieben.

1970 wechselte ich das Studienfach und studierte
vom Wintersemester 1970/71 bis zum Sommersemester
1974 Zahnmedizin an der Universität Marburg. Dort
legte ich im August 1974 mein Staatsexamen ab.
Als Ausbildungsassistent arbeitete ich dann ein
Jahr lang bei einem niedergelassenen Zahnarzt,
um anschließend meine 15-monatige Wehrdienstzeit
abzuleisten.

Am 1.12.1976 werde ich mich als praktischer Zahnarzt
niederlassen.

Meine akademischen Lehrer an den Universitäten
Kiel, Würzburg und Marburg waren die Damen
und Herren Professoren und Dozenten :

Amon, Bargmann, Bernhard, Bode, Castenholz,
Golenhofen, Helmreich, Hennis, Heran, Hering,
Heuser, Hink, Hünig, Janke, Juza, Krause,
von Kugelgen, Lang, Lochte-Holtgreven, Lullies,
Netter, Niemeyer, Overbeck, Petry, Pfütz,
Richter, Riecken, Roedig, Rohen, Rupec, Scheer,
Schiebler, Schienbein, Schiff, Schmid, Schmidt, H.,
Schmidt, M., Schmitz-Moormann, Schnell, Simonis,
Wüstenfeld.

Ich erkläre ehrenwörtlich, daß ich die dem
Fachbereich Humanmedizin der Universität Marburg
zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit
dem Titel :

"Die Beeinflussung der Minimalkontaktdauer
bei dem experimentellen Ekzem des Meer-
schweinchens"

in der Dermatologischen Universitätsklinik Marburg
unter Leitung von Herrn Prof. Dr. med. M. Rupec
mit Unterstützung von Herrn Prof. Dr. med. M. Rupec
ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei
der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in
der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt
habe.

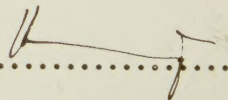
Ich habe bisher an keiner in- und ausländischen
Medizinischen Fakultät ein Gesuch um Zulassung
zur Promotion eingereicht noch die vorliegende
oder eine andere Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Vorliegende Arbeit wurde in folgendem Publikations-
organ :

Acta derm. iug. 3: 175-178 (1976)

veröffentlicht.

Marburg, den 7.12.76

A. 
.....

